

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



24 SEP 2004



(43) 国際公開日  
2003年10月2日 (02.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/080619 A1

(51) 国際特許分類: C07D 487/04, A61K  
31/519, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P 1/02, 1/04, 1/08,  
11/06, 11/14, 13/00, 19/02, 25/00, 25/04, 25/06, 29/00,  
37/08, 39/00, 43/00

(IZAWA, Shigeru) [JP/JP]; 〒321-0164 栃木県 宇都宮  
市 双葉2-12-12 Tochigi (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03488

(74) 代理人: 岸田 正行, 外(KISHIDA, Masayuki et al.); 〒  
100-0005 東京都千代田区丸の内2丁目6番2号 丸の内  
八重洲ビル424号 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年3月24日 (24.03.2003)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,  
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-084759 2002年3月26日 (26.03.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林  
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台  
2丁目5番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

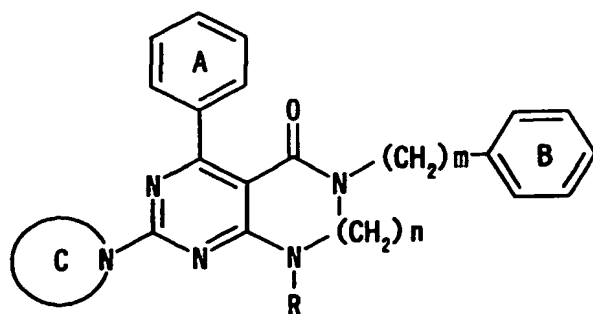
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 瀬戸 茂樹  
(SETO, Shigeki) [JP/JP]; 〒323-0029 栃木県 小山市  
城北3-4-17 Tochigi (JP). 谷岡 麻生 (TANIOKA, Asao)  
[JP/JP]; 〒346-0011 埼玉県 久喜市 青毛4-3-20 Saitama  
(JP). 池田 真 (IKEDA, Makoto) [JP/JP]; 〒306-0036  
茨城県 古河市 桜町10-49 Ibaraki (JP). 伊澤 成

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUSED BICYCLIC PYRIMIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 縮合二環式ピリミジン誘導体



alkylcarbonyl or C<sub>1-6</sub> alkylsulfonyl; m is 1 or 2; and n is 2 or 3.

(1)

(57) Abstract: It is intended to provide novel  
fused bicyclic pyrimidine derivatives represented  
by the following general formula (1) which  
have antagonism to tachykinin receptors, in  
particular, NK1 receptor antagonism. Namely,  
fused bicyclic pyrimidine derivatives represented  
by the following general formula (1) or salts  
thereof: (1) wherein the rings A and B represent  
each a benzene ring optionally having 1 to 3  
substituents (wherein two adjacent substituents  
may be bonded to each other to form a ring);  
the ring C represents a nitrogen-containing  
ring; R represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub>

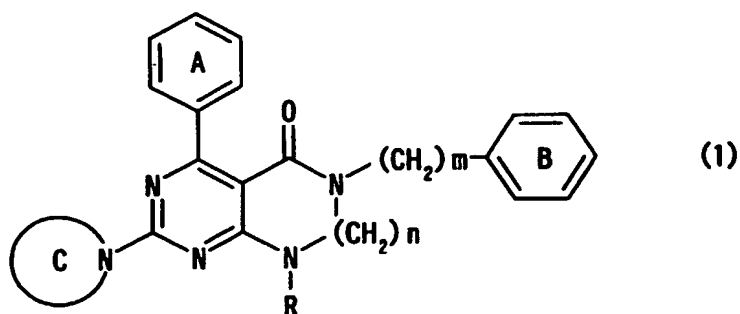
[続葉有]



(57) 要約:

タキキニン受容体拮抗作用、特にNK 1 受容体拮抗作用を有する下記一般式  
(1) で表される新規な縮合二環式ピリミジン誘導体を提供する。

一般式 (1)



(式中、A環及びB環は、1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；C環は含窒素環を示し；Rは水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示し；mは1又は2を示し；nは2又は3を示す。) で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

## 明細書

## 縮合二環式ピリミジン誘導体

## 5 技術分野

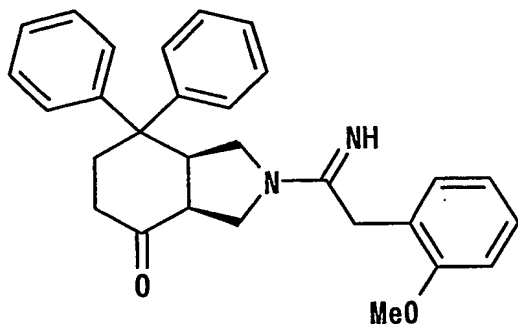
本発明はタキキニン受容体拮抗作用を有する新規な縮合二環式ピリミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩及びその医薬用途に関するものである。

## 背景技術

- 10 タキキニン（サブスタンスP、ニューロキニンA、ニューロキニンB）は、神経ペプチドの総称であり、生体内に存在するそれぞれの受容体（ニューロキニン1（NK1）、ニューロキニン2（NK2）、ニューロキニン3（NK3））に結合することによって様々な生理活性を発現することが知られている。その中でサブスタンスPは、中枢及び末梢の一次知覚ニューロンの伝達物質として働く他、
- 15 利尿亢進作用、神経細胞興奮作用、血管透過性亢進作用、血管拡張作用、平滑筋収縮作用、免疫作用等の生理活性を有し、種々の病態（頻尿、尿失禁、嘔吐、炎症、アレルギー、気道疾患、痛み、中枢神経系疾患等）に深く関与していると考えられている。従って、上記の様な種々の病態の予防及び治療薬として優れたタキキニン受容体拮抗作用、特にNK1受容体拮抗作用を有し、かつ優れた安全性、
- 20 薬効の持続性等を有する化合物の開発が望まれている。

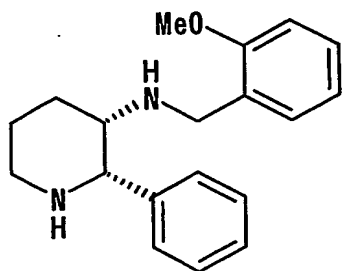
現在、NK1受容体拮抗作用を有する化合物として次の化合物等が開示されている。

（1）EP-A-429366号明細書には式：



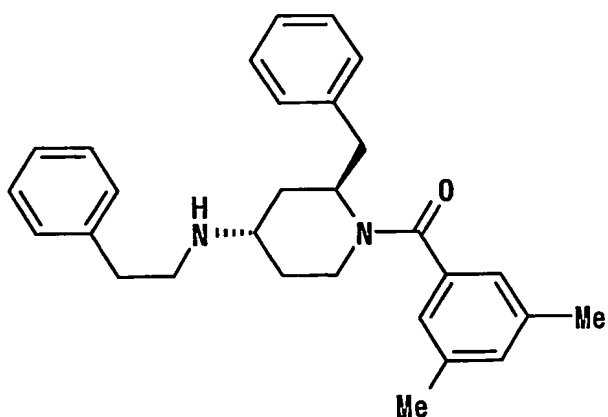
で表される化合物等が開示されている。

(2) WO 91 / 0 9 8 4 4 号パンフレットには式：



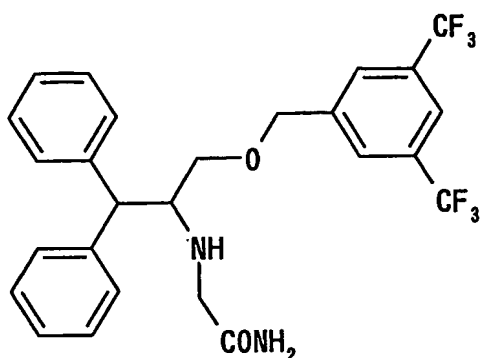
5 で表される化合物等が開示されている。

(3) EP - A - 5 3 2 4 5 6 号明細書には式：



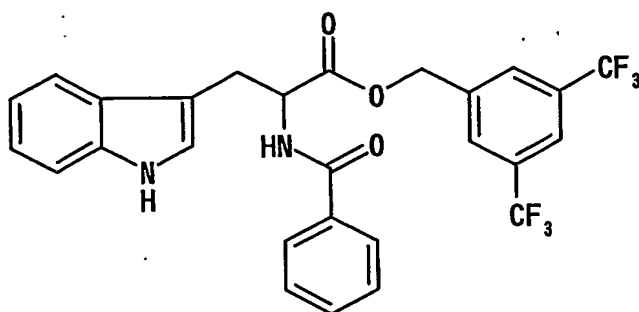
で表される化合物等が開示されている。

(4) EP - A - 5 2 2 8 0 8 号明細書には式：



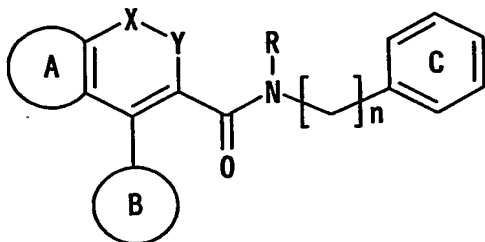
で表される化合物等が開示されている。

(5) WO 93 / 0 1 1 6 9号パンフレットには式：



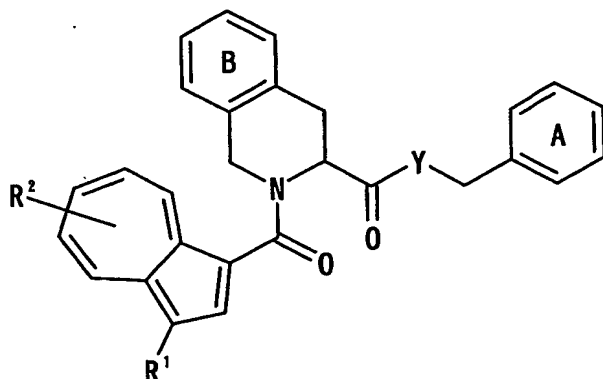
5 で表される化合物等が開示されている。

(6) 特開平 8 - 6 7 6 7 8号公報には式：



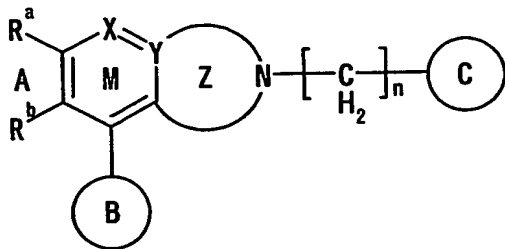
(式中、A環及びB環は、同素又は複素環で、その少なくとも一方が複素環；C環はベンゼン環；RはH又は炭化水素残基；X及びYの一方が-NR<sup>1</sup>-（R<sup>1</sup>はH又は炭化水素残基）又は-O-、他方が-CO-又は-CS-、あるいは一方が-N=、他方が=CR<sup>2</sup>-（R<sup>2</sup>はH、ハロゲン、炭化水素残基、アミノ基又はヒドロキシル基）；nは1又は2を示す。）で表される化合物又はその塩が開示されている。

(7) 特開平9-104674号公報には式：



(式中、Yはアルキル化又はアシル化されていてもよい窒素原子又は酸素原子を、  
 R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、窒素原子を含むアルキ  
 5 ル基、カルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低  
 級アルキルスルホニル基、(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル基を、R<sup>2</sup>  
 は水素原子、低級アルキル基、水酸基を含む低級アルキル基、低級アルカノイ  
 ル基、低級アルコキシ基を示す。又A環及びB環は置換基を有していてもよいベ  
 ンゼン環を示す。) で表される化合物が開示されている。

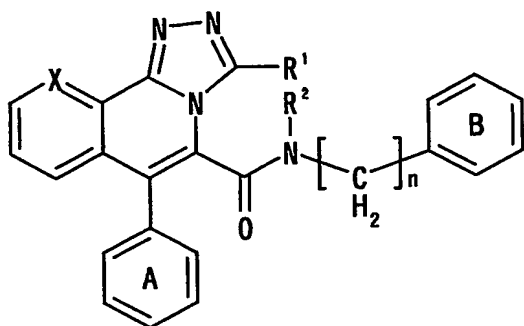
10 (8) 特開平9-263587号公報には式：



(式中、M環は、部分構造-X=Y<として-N=C<、-CO-N<又は-C  
 S-N<を有する複素環；R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるい  
 は同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；A環及びB環は、それぞ  
 15 れ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を  
 有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；Z  
 環は置換されていてもよい環；及びnは1ないし6の整数を示す。) で表される

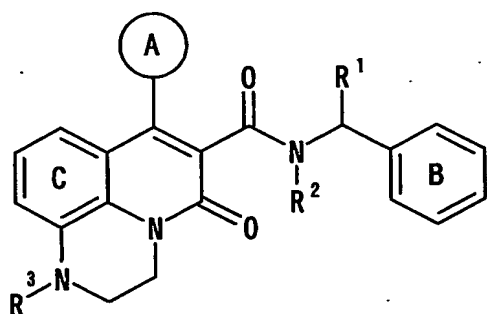
化合物が開示されている。

(9) 特開平 11-246559 号公報には式：



(式中、Xは窒素原子又はCH基；R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基；R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基；A環及びB環は同一又は異なって、置換基を有していてもよいベンゼン環；nは1又は2を示す。) で表される化合物が開示されている。

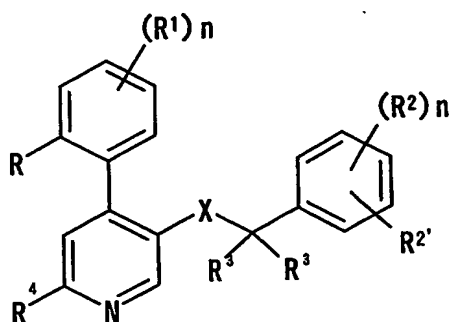
(10) 特開 2000-139834 号公報には式：



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルカルボニル基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルスルホニル基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基及びアルコキシカルボニル基を示し、A環はそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよい同素又は複素環を示し、B環は1～5個の置換基（隣接する2個の置換基が互

いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し、C環は1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示す。)で表される化合物が開示されている。

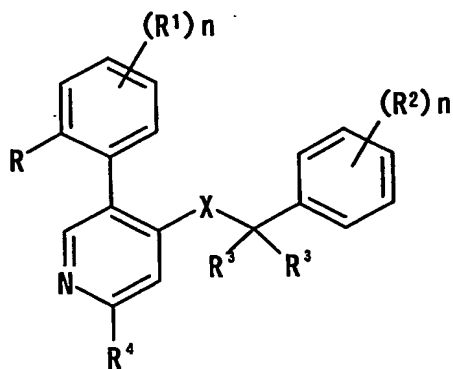
5 (11) 特開2000-247957号公報には式:



(式中、 $R$ は水素原子など； $R^1$ は水素原子など； $R^2$ 及び $R^2'$ は水素原子など； $R^3$ は水素原子など； $R^4$ は水素原子など； $R^5$ は水素原子など； $R^6$ は水素原子など； $X$ は $-C(O)N(R^5)-$ など； $n$ は0～4の整数； $m$ は1又は2を示す。)

10 で表される化合物が開示されている。

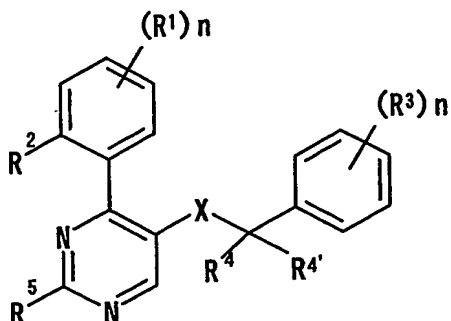
(12) WO00/50401号パンフレットには式:



(式中、 $R$ は水素原子など； $R^1$ は水素原子など； $R^2$ は水素原子など； $R^3$ は水素原子など； $R^4$ は水素原子など； $R^5$ は水素原子など； $R^6$ は水素原子など； $X$ は $-C(O)N(R^5)-$ など； $n$ は0～4の整数； $m$ は1又は2を示す。)で表される化合物が開示されている。



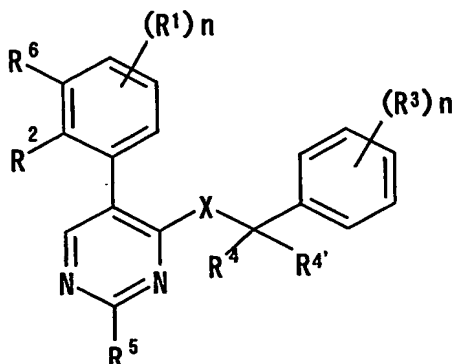
(13) WO 00/73279号パンフレットには式：



(式中、 $R^1$ は水素原子など； $R^2$ は水素原子など； $R^3$ は水素原子など； $R^4$ 及び  
 $R^{4'}$ は水素原子など； $R^5$ は低級アルキル基など； $n$ は0～2の整数； $X$ は—C

5 (O) N ( $R^{4'}$ ) —などを示す。) で表される化合物が開示されている。

(14) WO 00/73278号パンフレットには式：



(式中、 $R^1$ は水素原子など； $R^2$ は水素原子など； $R^3$ は水素原子など； $R^4$ 及び  
 $R^{4'}$ は水素原子など； $R^5$ は低級アルキル基など； $R^6$ は水素原子など； $n$ は0～

10 2の整数； $X$ は—C (O) N ( $R^{4'}$ ) —などを示す。) で表される化合物が開示されている。

### 発明の開示

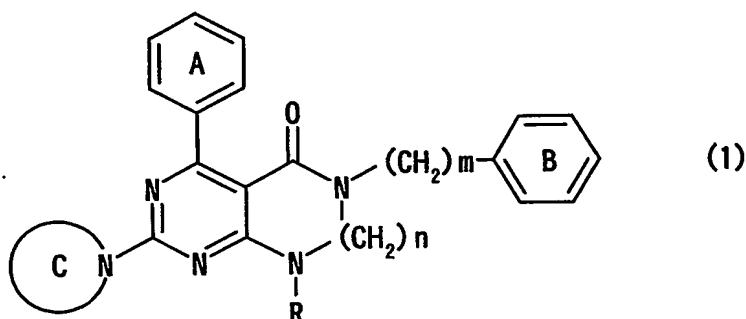
現在、前記した種々の病態に対する予防又は治療薬として、タキキニン受容体  
 15 に対して優れた拮抗作用（特にNK1受容体拮抗作用）を有し、かつ安全性、持  
 続性、体内動態、薬理作用等の点からも十分に満足できる医薬品となり得る化合

物は見出されていない。

本発明の目的は、タキキニン受容体に対して優れた拮抗作用、特にNK 1 受容体拮抗作用を有する新規な化合物を見出し、タキキニン受容体が関与する種々の病態（頻尿、尿失禁、嘔吐、炎症、アレルギー、気道疾患、痛み、中枢神経系疾

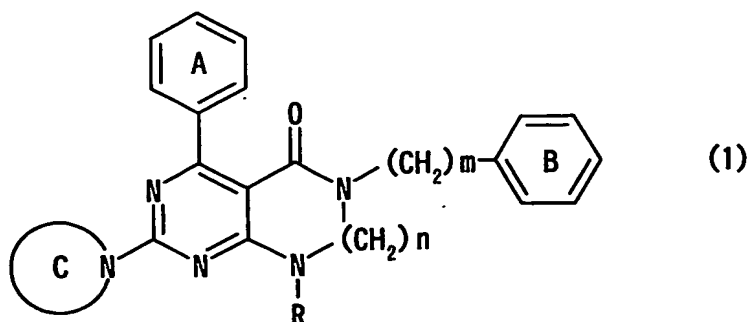
5 患等）に対する予防又は治療剤を提供することにある。

本発明者らは、下記一般式（1）



（式中、A環及びB環は、1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；C環は含窒素環を示し；Rは水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示し；mは1又は2を示し；nは2又は3を示す。）で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩がタキキニン受容体に対して優れた拮抗作用（特にNK 1 受容体拮抗作用）を有し、かつタキキニン介在性疾患の一つである排尿障害に対して、動物実験において優れた効果を示すことを見出し、これらに基づき本発明を完成した。

即ち、本発明は、(I) 下記一般式（1）

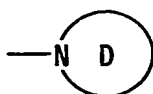


(式中、A環及びB環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、或いは $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し；

- 5 C環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環を示し；

さらに、C環は置換基( $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式

- 10



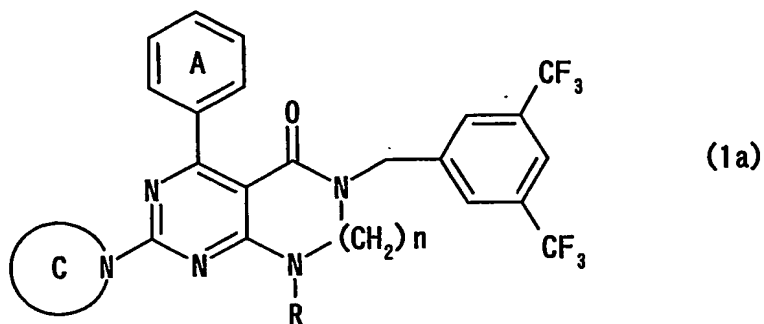
- 15 (式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)の中から選ばれた置換基)を有していてもよく；

Rは水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1$

- 20  $\sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示し；

mは1又は2を示し；nは2又は3を示す。)で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

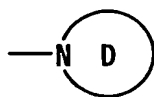
(II) 下記一般式(1 a)



(式中、A環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1$ ～ $C_6$ のアルキル基、或いは $C_1$ ～ $C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；

C環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環を示し；

さらに、C環は置換基（ $C_1$ ～ $C_6$ のアルキル基、ヒドロキシル基、 $C_1$ ～ $C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1$ ～ $C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1$ ～ $C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1$ ～ $C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1$ ～ $C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1$ ～ $C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1$ ～ $C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1$ ～ $C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1$ ～ $C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式



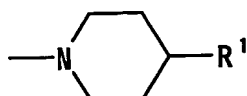
(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)の中から選ばれた置換基)を有していてもよく；

Rは水素原子、 $C_1$ ～ $C_6$ のアルキル基、 $C_1$ ～ $C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1$

～C<sub>6</sub>のアルキルスルホニル基を示し；

nは2又は3を示す。) で表される前記 (I) 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

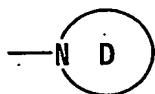
(III) 前記一般式 (1 a) において、C環が、式



5

(式中、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシ基、ホルミル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルカルバモイル基、アミノ基、モノ又はジ置換のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルアミノ基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシカルボニルアミノ基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式

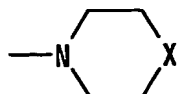
10



15

(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)) で表される前記 (II) 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

(IV) 前記一般式 (1 a) において、C環が、式

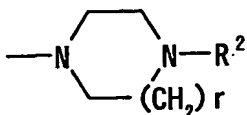


(式中、Xは、-O-又は-S(O)<sub>q</sub>-を示し；qは0、1又は2を示す。)

20

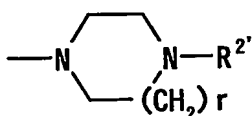
で表される基を示す前記 (II) 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

(V) 前記一般式 (1 a) において、C環が、式



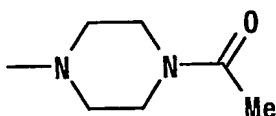
(式中、 $R^2$ は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基又は $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示し； $r$ は1又は2を示す。)で表される基を示す前記 (II) 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

(VI) 前記一般式 (1 a) において、C環が、式



(式中、 $R^{2'}$ は、アセチル基又はメチルスルホニル基を示し； $r$ は1又は2を示す。)で表される前記 (II) 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

(VII) 前記一般式 (1 a) において、C環が、式



である前記 (II) 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

(VIII) 前記一般式 (1 a) において、 $n$ が3である前記 (VII) 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

(IX) 前記一般式 (1 a) において、 $R$ が水素原子であり、 $n$ が3である前記 (VII) 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

(X) 前記 (I) ～ (IX) のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤、

(XI) 前記 (I) ～ (IX) のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするNK 1 受容体拮抗剤、

(XII) 前記 (I) ～ (IX) のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又は

その塩を有効成分として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤、

(XIII) 前記 (I) ~ (IX) のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を

5 含む消化器疾患の予防又は治療剤、

(XIV) 前記 (I) ~ (IX) のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするX線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、

10 (XV) 前記 (I) ~ (IX) のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤に関する。

発明を実施するための最良の形態

15 以下に、本発明を詳細に説明する。

#### A環及びB環について

前記式 (1) 中、A環及びB環は同一又は異なって、1~3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示す。A環及びB環の置換基は、環のうち置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、その個数は1~3個程度であっても良い。また、隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい。A環及びB環の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ基が挙げられる。

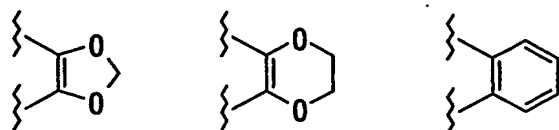
ここで、「ハロゲン原子」には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原

25 子が含まれる。

「ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、プロモメチル基、ヨードメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

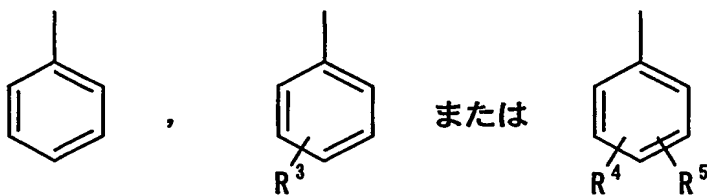
10 「隣接する2個の置換基が結合して互いに形成していてもよい環」には



等が挙げられる。

#### A環について

好ましいA環としては、例えば、式

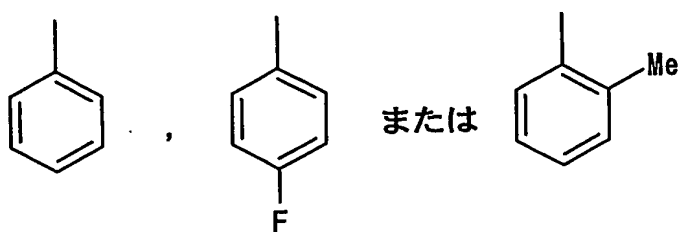


15

(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、同一または異なって、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基等を示す。) が挙げられる。

更に好ましいA環としては、式

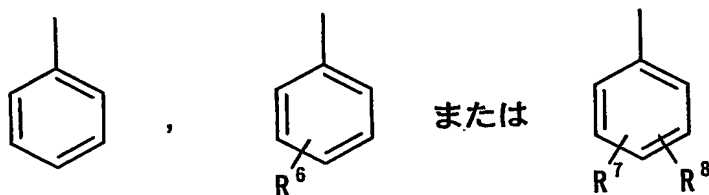




が挙げられる。

### B環について

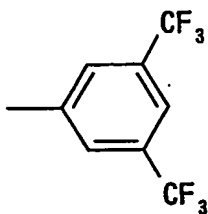
好ましいB環としては、例えば、式



5

(式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、同一または異なって、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基等を示す。) が挙げられる。

更に好ましいB環としては、式



10

が挙げられる。

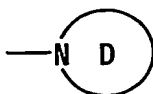
### C環について

C環は、置換基を有していてもよく、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環を示す。前記「窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環」には、例えば、窒

15

- 素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5員の芳香族複素環（例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール環など）、或いは、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペリジン、ホモピペラジン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール環など）などが含まれる。

- 「C環が有していてもよい置換基」としては、例えば、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式



（式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。）で表される基等が挙げられる。

ここで、「 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基」としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルコシカルボニル基」としては、メトシカルボニル基、エトシカルボニル基、イソプロポシカルボニル基、tert-ブトシカルボニル基等が挙げられる。

「モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基」としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基、ジブチルカルバモイル基、ジヘキシルカルバモイル基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基等が挙げられる。

「モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基」としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基」としては、アセチルアミノ基、ブ

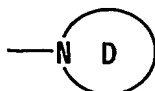
ロピオニルアミノ基、プチリルアミノ基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基」としては、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基、ヘキシロキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

- 5 「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基」としては、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

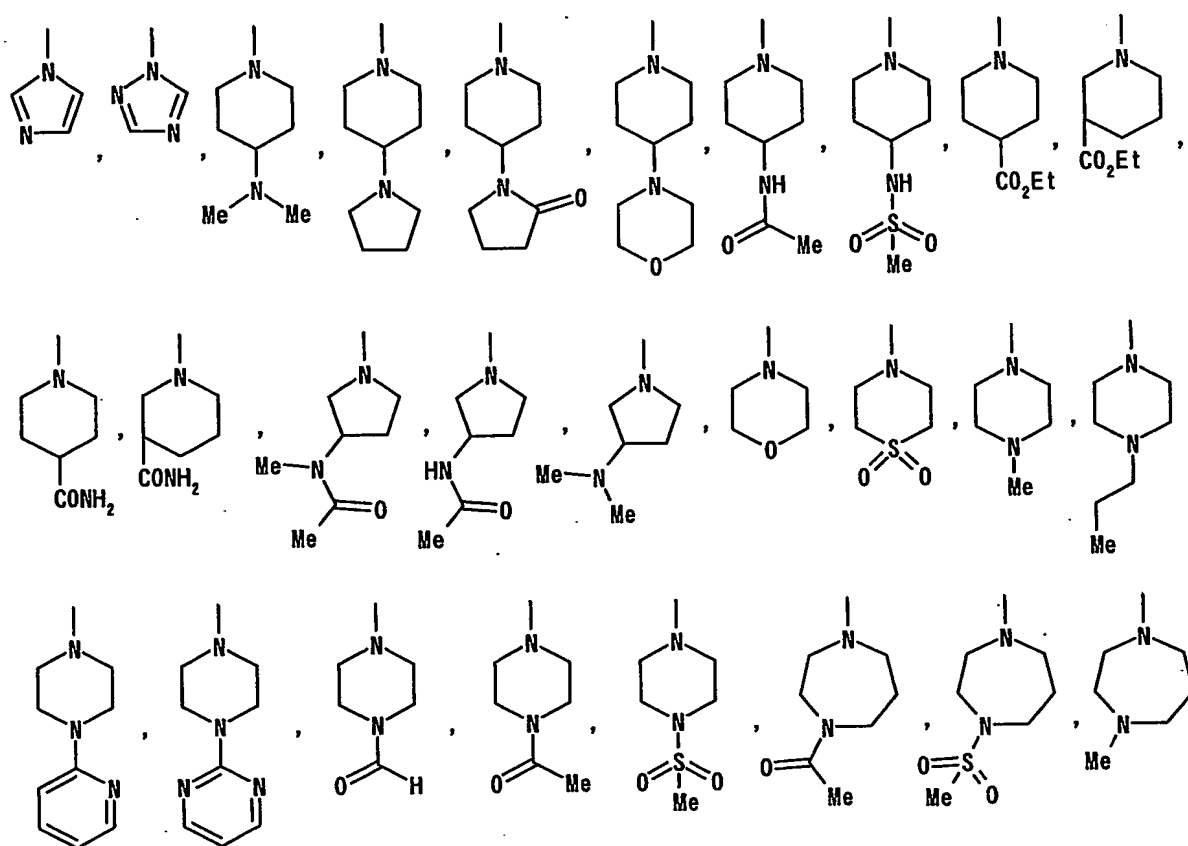
「6員の芳香族複素環式基」としては、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基等が挙げられる。

「式

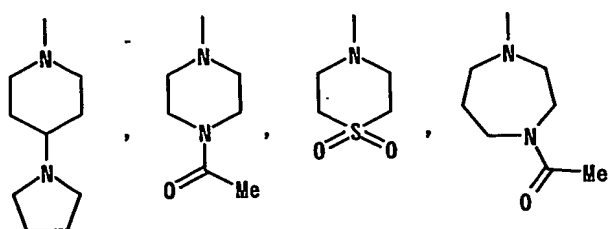


(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)で表される基」としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基、ホモピペラジノ基、2-オキソピロリジノ基、3-オキソモルホリノ基、2-オキソモルホリノ基等が挙げられる。

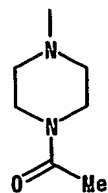
好ましいC環として、例えば、式



等が挙げられる。更に好ましいC環として、例えば、式



等が挙げられる。特にC環が、式



5

であるのが好ましい。

### Rについて

Rは水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、C

$C_1 \sim C_6$  のアルキルスルホニル基を示す。

ここで、「 $C_1 \sim C_6$  のアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

- 5 「 $C_1 \sim C_6$  のアルキルカルボニル基」としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$  のアルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基等が挙げられる。

好ましいRとして、水素原子、メチル基、アセチル基が挙げられる。特に好まし

- 10 いRとして水素原子が挙げられる。

#### mについて

mは1又は2を示し、1であるのが好ましい。

#### nについて

nは2又は3を示し、3であるのが好ましい。

- 15 本発明の好ましい化合物として、

2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5-オキソ-4-フェニルピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン、

- 2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -4- (4-フルオロフェニル) -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン、  
2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メトキシフェニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン、

- 25 2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -6- [3, 5-ビス (トリフルオ

- ロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-  
メチルフェニル) - 5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン、  
6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9,  
10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル) - 2-(モルホリン-4-イ  
5 ル) - 5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン、  
6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9,  
10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル) - 5-オキソ-2-[4-(ピ  
リジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジ  
アゾシン、  
10 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9,  
10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル) - 5-オキソ-2-[4-(ピ  
リミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ピリミド [4, 5-b] [1, 5]  
ジアゾシン、  
6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-(4-ホルミルピ  
15 ペラジン-1-イル) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-  
メチルフェニル) - 5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン、  
6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9,  
10-ヘキサヒドロ-2-(イミダゾール-1-イル) - 4-(2-メチルフェ  
ニル) - 5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン、  
20 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9,  
10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル) - 5-オキソ-2-(1, 2,  
4-テトラゾール-1-イル) ピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン、  
6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-[3-(エトキシ  
カルボニル) ピペリジン-1-イル] - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒド  
25 ロ-4-(2-メチルフェニル) - 5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5]

ジアゾシン、

6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]

5 ジアゾシン、

2-[3-(アセチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン、

10 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン、

15 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン、

20 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン、

6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]

25 ジアゾシン、



6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9,  
10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2-[4-(2-  
オキソピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリミド [4, 5-b]  
[1, 5] ジアゾシン、

5 2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-[3, 5-ビス (トリフルオ  
ロメチル) ベンジル]-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-6, 7, 8,  
9-テトラヒドロ-5H-ピリミド [4, 5-e] [1, 4] ジアゼピン、  
9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-[3, 5-ビス (トリフルオ  
ロメチル) ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10-メチ  
10 ル-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5]  
ジアゾシン、

6-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9,  
10-ヘキサヒドロ-10-メチル-4-(2-メチルフェニル)-2-(モル  
ホリン-4-イル)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン、  
15 10-アセチル-2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-[3, 5-  
ビス (トリフルオロメチル) ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒ  
ドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5]  
ジアゾシン、

6-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル]-2-(1, 1-ジオキ  
20 ソチオモルホリン-4-イル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-  
-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾ  
シン、

2-(4-アセチルホモピペラジン-1-イル)-6-[3, 5-ビス (トリフ  
ルオロメチル) ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-  
25 -メチルフェニル)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン、

6- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9,  
10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-[4-(メチルスルホ  
ニル) ピペラジン-1-イル] - 5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジ  
アゾシン、

5 2-[4-(アセチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 6-[3, 5-ビス(ト  
リフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4  
-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾ  
シン、

6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9,  
10 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-[4-(メチルスルホ  
ニルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 5-オキソピリミド [4, 5-b] [1,  
5] ジアゾシン等が例示できる。

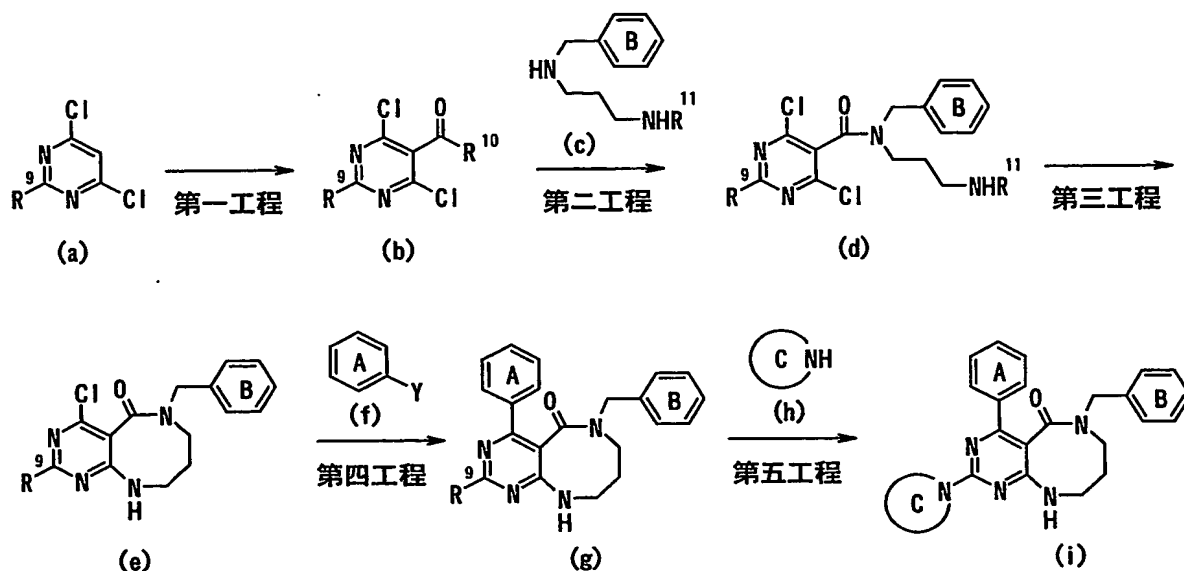
#### 塩について

本発明化合物が塩を形成する場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸、  
15 又は酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン  
酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、  
パルミチン酸等の有機酸との薬学上許容な塩が例示できる。

さらに本発明化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在することも  
ある。上記に具体的に記載した好ましい化合物を含めて、前記一般式(1)で表  
20 される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩が形成する任意の水和物及び溶媒  
和物は、いずれも本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成し得る溶媒として  
は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、塩化  
メチレン、ジイソプロピルエーテル等が挙げられる。

本発明化合物又はその塩には、ラセミ体の他に光学活性体、立体異性体又は回  
25 転異性体も含まれる。

本発明化合物は、種々の合成法によって製造することができる。次に、本発明化合物及びその塩の代表的な製造法について説明する。



## 5 (第一工程)

本工程は、化合物 (a) ( $R^9$ は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルチオ基、アリールチオ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基等の第五工程における脱離基を示すか、或いはC環を示す (C環は前記に同じ)。)にカルボニル基を導入して化合物 (b) ( $R^9$ は前記に同じであり、 $R^{10}$ はヒドロキシル基、ハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ベンジルオキシ基等を示す。)を製造する工程である。本工程は、化合物 (a) を塩基で処理した後、カルボニル源となる化合物を反応させることにより、化合物 (b) を製造することができる。本工程に用いられる塩基には、例えばリチウムジイソプロピルアミド等のかさ高い強塩基が例示できる。反応は $-100^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$ で実施でき、 $-100^\circ\text{C} \sim -50^\circ\text{C}$ で行うのが好ましい。本工程で用いられるカルボニル源としては、カルボン酸のハライド、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エス

テル、酸無水物、オルトエステル或いは二酸化炭素等が例示できる。例えば $R^{10}$ がヒドロキシル基の場合には、前記塩基で処理した後、二酸化炭素をカルボニル源として用い、適当な酸（塩酸等）で反応終了させることにより実施することができる。

## 5 (第二工程)

本工程は、化合物（b）（ $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記に同じ。）と化合物（c）（ $R^{11}$ は $\alpha$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基等を示し、B環は前記に同じ。）を縮合させて、化合物（d）（ $R^9$ 、 $R^{11}$ 及びB環は前記に同じ。）を製造する工程である。本工程の縮合反応において $R^{10}$ がヒドロキシル基の場合に用いられる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（EDCI）又はジメチルイミダゾリニウムクロライド（DMC）等が挙げられ、これらは固体状又は適当な溶媒に溶かした溶液として添加される。本縮合反応において塩基を用いる場合には、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム等のアルカリ炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン又は1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン等の3級アミン類が例示できる。本縮合反応に用いる溶媒としては反応に  
15 関与しない不活性な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン等が用いられる。本縮合反応は-20℃から80℃で実施することができる。本工程の縮合反応において $R^{10}$ がハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基等で表されるカルボン酸のハ  
20 ライド、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステルの場合では、ト

リエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノ  
ピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基の存在  
下、又は非存在下でN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトア  
ミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサ  
5 ン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタ  
ン等の溶媒中、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で30分から48時間処理することにより実施す  
ることができる。本工程の縮合反応において $R^{10}$ が $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ベン  
ジルオキシ基等のエステル残基の場合、トリメチルアルミニウム又はテトライ  
ソプロポキシチタン等の存在下又は非存在下で、あるいはp-トルエンスルホン  
10 酸等、又はナトリウムメトキシド、カリウム-tert-ブトキシド、水素化ナトリウ  
ム等の酸又は塩基触媒の存在下又は非存在下でN, N-ジメチルホルムアミド、  
N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テト  
ラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、メシチレン、ピリジン、キ  
ノリン、ジクロロメタン等の溶媒中で $15 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で30分から48時間処理  
15 することにより実施することができる。

### (第三工程)

本工程は、化合物(d) ( $R^9$ 、 $R^{11}$ 及びB環は前記に同じ。)の $R^{11}$ を除去  
した後、環化して化合物(e) ( $R^9$ 及びB環は前記に同じ。)を製造する工程  
である。 $R^{11}$ の除去は、塩化水素(適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノ  
20 ール、酢酸エチル、1, 4-ジオキサン等に溶解したものでも良い。)、トリフ  
ルオロ酢酸等の酸の存在下で、メタノール、エタノール、酢酸エチル、1, 4-  
ジオキサン等の溶媒中で、 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で30分から24時間処理することにより  
実施することができる。続く環化反応には、ナトリウム-tert-ブトキシド、カ  
リウム-tert-ブトキシド等の有機塩基または水素化ナトリウム、炭酸カリウム、  
25 炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム等の無機塩基の存在下又は非存

在下でN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、メシチレン、ピリジン、キノリン、ジクロロメタン等の溶媒中で0～150℃で30分から48時間処理することにより実施することができる。

#### 5 (第四工程)

- 本工程は、化合物(e) ( $R^9$ 及びB環は前記に同じ。)と化合物(f) (A環は前記に同じ。Yはハロゲン原子、 $OSO_2R^{12}$  ( $R^{12}$ はハロゲン原子で置換されていても良い $C_1\sim C_6$ のアルキル基)、 $B(R^{13})_2$  ( $R^{13}$ は水酸基、 $C_1\sim C_6$ のアルキル基または $C_1\sim C_6$ のアルコキシ基または $R^{13}$ は互いに結合して環を形成していても良い。))、Li、MgBrまたはZnClを示す。)をパラジウム又はニッケル錯体等の遷移金属触媒下におけるクロスカップリング反応、或いはグリニャール反応により、化合物(g) ( $R^9$ 、A環及びB環は前記に同じ)を製造する工程である。本反応は、反応に関与しない不活性な溶媒を用いて行うことが好ましく、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、エタノール又は水等が例示できる。これらの溶媒は単独であるいは任意の比で混合して用いられる。本反応に用いられるパラジウム錯体としては、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、アセチルアセトナトパラジウム又はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が例示
- 15 できる。本反応に用いられるニッケル錯体としては、ビス(アセチルアセトナト)ニッケル、ビス(1, 5-シクロオクタジエン)ニッケル又はテトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル等が例示できる。これらのパラジウム又はニッケル錯体は、化合物(e)に対して0.001～1当量、好適には0.01～0.1当量の範囲で用いられる。本反応においてパラジウム又はニッケル錯体に対するリガンドを用いる場合には、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホス
- 20
- 25

フィン、トリ-2-フリルホスフィン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン又は2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等が例示できる。これらのリガンドは、パラジウム又はニッケル錯体に対して0.2~5当量、好適には0.

- 5 3~3当量の範囲で用いられる。本反応は適当な塩基の存在下に行うことが好ましく、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等の無機塩基が例示できる。これらの塩基は化合物(e)
- 10 に対して1~20当量、好適には2~10当量の範囲で用いられる。本工程のクロスカップリング反応は、15~150℃、好適には50~120℃で30分~24時間処理することにより実施することができる。

#### (第五工程)

- 本工程は、化合物(g) ( $R^9$ 、A環及びB環は前記に同じ)と化合物(h)
- 15 を反応させて、化合物(i) (A環及びB環は前記に同じ)を製造する工程である(本工程は、 $R^9$ がC環を示す場合は省略される。)。本反応は、化合物(h)を化合物(g)に対して1~20当量用いて塩基の存在下あるいは非存在下で80~200℃、好適には100~150℃で30分~24時間処理することにより実施することができる。塩基を用いる場合、適当な塩基として例えばトリエチル
- 20 ルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、N,N-ジメチルアニリン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等の無機塩基が例示できる。溶媒を用いる場合には、反応に関与しない不活性な溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,
- 25 N-ジメチルアセトアミド、スルホラン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、

ジオキサン、キシレン、トルエン、エタノール又は水等が用いられる。

本発明化合物（１）は通常分離手段（例えば抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）によって単離、精製することができる。又、得られた化合物が塩を形成する様な場合には、通常の方法あるいはそれに準ずる方法（例えば中和等）

5 によって各種の塩を製造することができる。

本発明化合物（１）もしくはその塩は、タキキニン受容体拮抗剤、NK 1 受容体拮抗剤、頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤、X線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘

10 発される嘔吐の予防又は治療剤、X線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤として有用である。

本発明化合物（１）もしくはその塩は、単独で、または一種以上の製剤上許容される補助剤と共に医薬組成物として用いることができ、薬理学上許容される担

15 体、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルク、ステアリン酸等）、結合剤（例えば、デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、アルギン酸等）、崩壊剤（例えば、タルク、カルボキシメチルセルロースカルシウム等）、希釈剤（例

20 えば、生理食塩水、グルコース、マンニトール、ラクトース等の水溶液等）等と混合し、通常の方法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、アンプル剤又は注射剤等の形態で経口的又は非経口的に投与することができる。投与量は本発明化合物（１）又はその塩の種類、投与ルート、患者の年齢、症状等により異なるが、例えば人を含む哺乳動物に対して本発明化合物（１）又はその塩とし

25 て0.0001～300mg/kg/日である。投与は例えば1日1回又は数回



に分割して投与する。

### 実施例

以下、参考例、実施例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明する。

- 5 また、本発明化合物（１）の製造に用いる原料化合物の中にも新規化合物が含まれているので、原料化合物の製造例についても参考例として説明する。本発明化合物は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させても良い。

#### <参考例１>



- リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液（ジイソプロピルアミン（３．０ｍＬ）をテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）で希釈して、－２０℃においてｎ－ブチルリチウム（１３．６ｍｌ、１．５２ｍｏｌ／Ｌヘキサン溶液）を加えた後、－２０℃で１時間攪拌して調整した。）に、４，６－ジクロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン（２．７０ｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を－７８℃で加えた後、３時間攪拌した。反応液に炭酸ガスを１０分間バブリングした後、水を加えて室温まで昇温した。２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（２５ｍＬ）を加えてｐＨ＝１とした後、酢酸エチルで抽出して、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をトルエンで洗浄すると、４，６－ジクロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸が得られた（１．９３ｇ、５８％）。
- 20

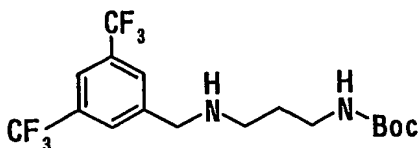
MS (EI)  $m/z$  : 238 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_6H_4Cl_2N_2O_2S$ として

計算値 : 237.9371

実測値：237.9383

<参考例2>



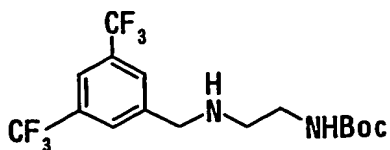
- 5 3-アミノ-1-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン (5.00 g) をエタノール (50 mL) に溶解し、3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (6.95 g) を加えて室温で1時間、続いて50℃で1時間撹拌した。反応液を減圧留去して得られた残渣をメタノール (50 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (2.18 g) を加えて室温で1時間撹拌した。反応液
- 10 を氷冷して、水 (5 mL) を加えて1時間撹拌した後、溶媒を留去した。得られた残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出して無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去すると、1-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[3,5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ]プロパンが得られた (11.5 g, 100%)。
- MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z* : 401 (M+H<sup>+</sup>)

- 15 HRMS (FAB<sup>+</sup>) : C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

計算値：401.1664

実測値：401.1696

<参考例3>



20

参考例1と同様の方法により、3-アミノ-1-(*t*-ブトキシカルボニルア

ミノ) エタン (10.0 g) 及び 3, 5- (ビストリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (15.1 g) から、1- (t-ブトキシカルボニル) -3- [3, 5- (トリフルオロメチル) ベンジルアミノ] エタンが得られた (24.0 g、100%)。

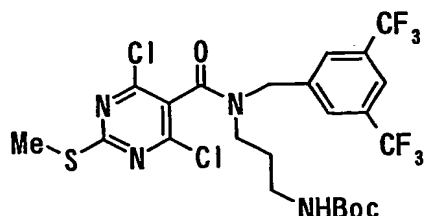
5 MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  : 387 (M+H<sup>+</sup>)

HRMS (FAB<sup>+</sup>) : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

計算値 : 387.1507

実測値 : 387.1494

#### 10 <参考例 4>



塩化チオニル (11 mL) に 4, 6-ジクロロ-2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸 (参考例 1 の化合物 ; 3.59 g) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (0.2 mL) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を減圧留去して  
15 黄色残渣を得た。

1- (t-ブトキシカルボニルアミノ) -3- [3, 5- (トリフルオロメチル) ベンジルアミノ] プロパン (参考例 2 の化合物 ; 6.61 g) 及び トリエチルアミン (10 mL) を テトラヒドロフラン (40 mL) に 溶かし、上記黄色残渣の テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を 氷冷下で 加えて、更に 1 時間 攪拌後、  
20 室温で 3 時間 攪拌した。反応液を 酢酸エチルで 希釈して、水及び飽和食塩水で 順次 洗浄後、無水硫酸ナトリウム上 乾燥した。溶媒を 留去して 得られた 残渣を シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) にて 精製す

ると、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸アミドが得られた(8.49 g, 91%)。

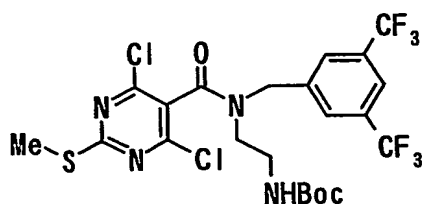
MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 621 (M+H<sup>+</sup>)

5 HRMS (FAB<sup>+</sup>): C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sとして

計算値: 621.0929

実測値: 621.0938

<参考例5>



参考例4と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸(参考例1の化合物; 5.00 g)及び1-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-[3, 5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ]エタン(参考例3の化合物; 8.24 g)から、N-[3, 5-ビス(トリフル

15 オロメチル)ベンジル]-N-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸アミドが得られた(12.0 g, 94%)。

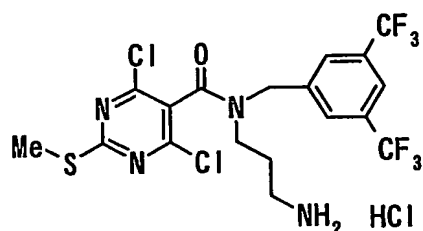
MS (EI)  $m/z$ : 606 (M<sup>+</sup>)

HRMS (EI): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sとして

20 計算値: 606.0694

実測値: 606.0716

## &lt;参考例 6&gt;



- 5 N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(*t*-ブ  
トキシカルボニルアミノ)プロピル]-4,6-ジクロロ-2-(メチルチオ)  
ピリミジン-5-カルボン酸アミド(参考例4の化合物; 8.23g)に3mo  
1/L塩化水素-酢酸エチル(20mL)を氷冷下で加えて1時間、続いて室温  
で1時間攪拌した。溶媒を留去すると、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチ  
ル)ベンジル]-N-(3-アミノプロピル)-4,6-ジクロロ-2-(メチ  
ルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸アミド塩酸塩が得られた(7.35g、1  
10 00%)。

MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 521 (M+H<sup>+</sup>)

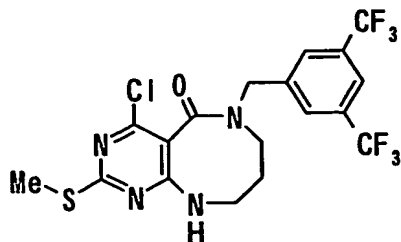
HRMS (FAB<sup>+</sup>): C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OSとして

計算値: 521.0404

実測値: 521.0399

15

## &lt;参考例 7&gt;



N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(3-アミノプロ  
ピル)-4,6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸

アミド塩酸塩（参考例6の化合物；3.35g）をN，N-ジメチルホルムアミド（6mL）に溶解して、炭酸カリウム（4.15g）を加えて100℃で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカ

- 5 ラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）にて精製すると、6-〔3，5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕-4-クロロ-5，6，7，8，9，10-ヘキサヒドロ-2-（メチルチオ）-5-オキソピリミド〔4，5-b〕〔1，5〕ジアゾシンが得られた（2.05g，70％）。

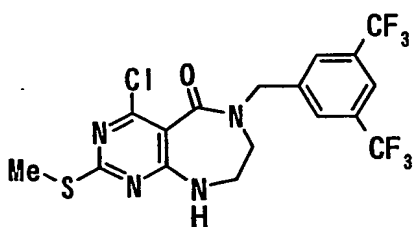
MS（EI） $m/z$ ：484（ $M^+$ ）

- 10 HRMS（EI）： $C_{18}H_{15}ClF_6N_4OS$ として

計算値：484.0559

実測値：484.0598

# <参考例8>



15

N-〔3，5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕-N-〔2-（*t*-ブトキシカルボニルアミノ）エチル〕-4，6-ジクロロ-2-（メチルチオ）ピリミジン-5-カルボン酸アミド（参考例5の化合物；11.8g）に3mol/L塩化水素-酢酸エチル（30mL）を氷冷下で加えて1時間、続いて室温で

- 20 1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をN，N-ジメチルホルムアミド（20mL）に溶解して、炭酸カリウム（5.37g）を加えて100℃で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無

水無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）にて精製すると、6

5 5-e] [1, 4] ジアゼピンが得られた（6.22 g, 68%）。

MS (EI)  $m/z$  : 470 ( $M^+$ )

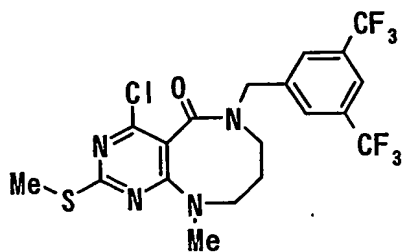
HRMS (EI) :  $C_{17}H_{13}ClF_6N_4OS$ として

計算値 : 470.0403

実測値 : 470.0385

10

<参考例9>



6-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-4-クロロ-5,6,  
7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド[4,  
15 5-b] [1, 5] ジアゾシン（参考例7の化合物；1.50 g）をN,N-ジ  
メチルホルムアミド（6 mL）に溶解し、水素化ナトリウム（185 mg, 60%  
オイル懸濁）を加えて室温で1時間攪拌した後、ヨウ化メチル（0.4 mL）を  
加えて室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水  
20 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）に  
て精製すると、6-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-4-ク  
ロロ-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-10-メチル-2-(メチル

チオ) - 5 - オキソピリミド [4, 5 - b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (1.36 g, 88%)。

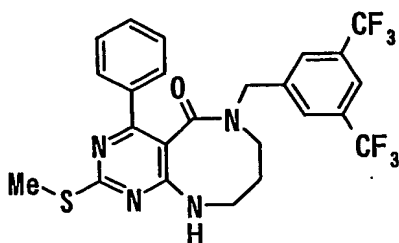
MS (EI)  $m/z$  : 498 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_{19}H_{17}ClF_6N_4OS$ として

5 計算値 : 498.0716

実測値 : 498.0746

<参考例 10>



- 10 6 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - クロロ - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 2 - (メチルチオ) - 5 - オキソピリミド [4, 5 - b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 7 の化合物 ; 2.43 g) にフェニルボロン酸 (732 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (289 mg)、トルエン (15 ml)、1, 4 - ジオキサン (8 ml) 及び 2 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (15 ml) を加えてアルゴン気流下で 5 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して、2 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) にて精製すると、6 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 2 - (メチルチオ) - 5 - オキソ - 4 - フェニルピリミド [4, 5 - b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (2.63 g, 100%)。
- 20 MS (EI)  $m/z$  : 526 ( $M^+$ )

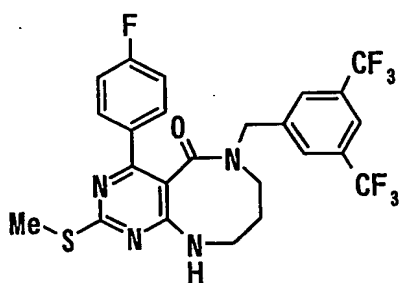


HRMS (E I) :  $C_{24}H_{20}F_6N_4OS$ として

計算値 : 526.1262

実測値 : 526.1262

5 <参考例 11>



参考例 10 と同様の方法により、6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-クロロ-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシン(参考例 7 の化合物; 2.43 g) 及び 4-フルオロフェニルボロン酸(840 mg) から、6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシンが得られた(2.49 g、91%)。

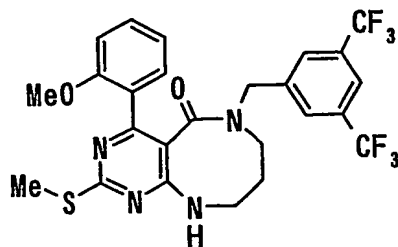
15 MS (E I)  $m/z$  : 544 ( $M^+$ )

HRMS (E I) :  $C_{24}H_{19}F_7N_4OS$ として

計算値 : 544.1168

実測値 : 544.1165

20 <参考例 12>



参考例 10 と同様の方法により、6-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -4-クロロ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 5 7 の化合物; 2. 43 g) 及び 2-メトキシフェニルボロン酸 (912 mg) から、6-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (2. 47 g、89%)。

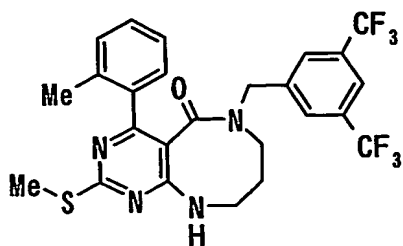
10 MS (EI)  $m/z$ : 556 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{25}H_{22}F_6N_4O_2S$  として

計算値: 556. 1368

実測値: 556. 1339

15 <参考例 13>



参考例 10 と同様の方法により、6-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -4-クロロ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例

7の化合物；485mg）及び2-メチルフェニルボロン酸（163mg）から、  
6-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9,  
10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルチオ)-5-  
オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシンが得られた（540mg、

5 100%）。

MS (EI)  $m/z$  : 540 ( $M^+$ )

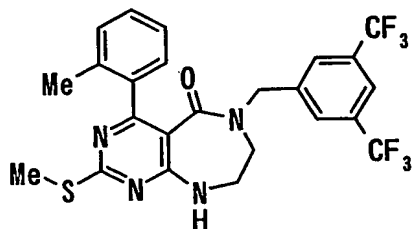
HRMS (EI) :  $C_{25}H_{22}F_6N_4OS$ として

計算値 : 540. 1419

実測値 : 540. 1390

10

<参考例14>



参考例10と同様の方法により、6-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）  
ベンジル]-4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-オキソ-6, 7, 8, 9-  
15 テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-e][1, 4]ジアゼピン（参考例8  
の化合物；2.36g）及び2-メチルフェニルボロン酸（816mg）から、  
6-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-4-(2-メチルフェ  
ニル)-2-(メチルチオ)-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5  
H-ピリミド[4, 5-e][1, 4]ジアゼピンが得られた（2.63g、1

20 00%）。

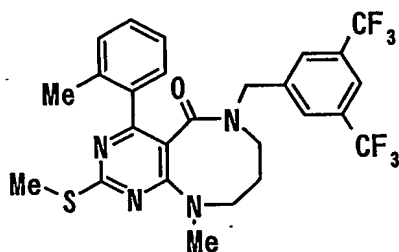
MS (EI)  $m/z$  : 526 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_{24}H_{20}F_6N_4OS$ として

計算値：526.1262

実測値：526.1232

<参考例15>



5

参考例10と同様の方法により、6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-クロロ-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-10-メチル-2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシン(参考例9の化合物; 1.25g)及び2-メチルフェニルボロン酸(410mg)から、6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-10-メチル-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシンが得られた(1.39g、100%)。

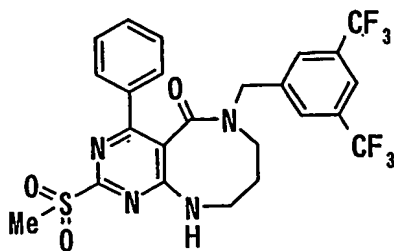
MS (EI)  $m/z$ : 554 ( $M^+$ )

15 HRMS (EI):  $C_{26}H_{24}F_6N_4OS$ として

計算値：554.1575

実測値：554.1599

<参考例16>



6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,  
10-ヘキサヒドロ-2-(メチルチオ)-5-オキソ-4-フェニルピリミド  
[4,5-b][1,5]ジアゾシン(参考例10の化合物; 2.46g)をテ  
5 トラヒドロフラン(15mL)に溶解して、氷冷しながら3-クロロ過安息香酸  
(2.42g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)にて精製すると、6-[3,  
5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,10-ヘキ  
サヒドロ-2-(メチルスルホニル)-5-オキソ-4-フェニルピリミド[4,  
10 5-b][1,5]ジアゾシンが得られた(1.84g, 71%)。

MS (EI)  $m/z$ : 558 ( $M^+$ )

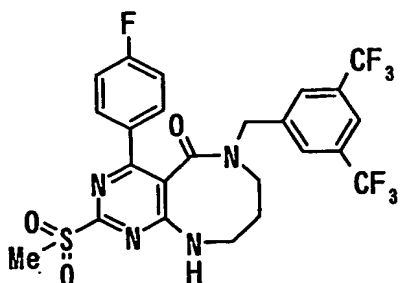
HRMS (EI):  $C_{24}H_{20}F_6N_4O_3S$ として

計算値: 558.1160

実測値: 558.1193

15

<参考例17>



参考例16と同様の方法により、6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)

ベンジル] - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 11 の化合物; 2.21 g) から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 4 - (4-フルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (2.10 g, 90%)。

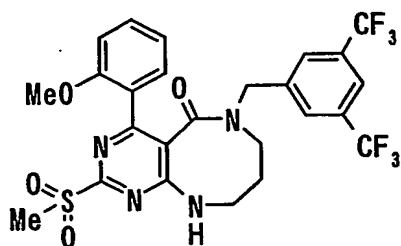
MS (EI)  $m/z$ : 576 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{24}H_{19}F_7N_4O_3S$  として

計算値: 576.1066

10 実測値: 576.1104

# <参考例 18>



参考例 16 と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メトキシフェニル) - 2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 12 の化合物; 2.24 g) から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メトキシフェニル) - 2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (2.09 g, 88%)。

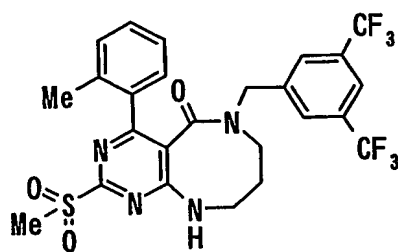
MS (EI)  $m/z$ : 588 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{25}H_{22}F_6N_4O_4S$  として

計算値：588.1266

実測値：588.1238

### ＜参考例 19＞



参考例 16 と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン(参考例 13 の化合物; 490mg) から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシンが得られた(335mg、65%)。

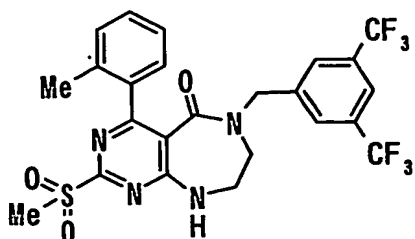
MS (EI)  $m/z$  : 572 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_{25}H_{22}F_6N_4O_3S$ として

15 計算値：5 7 2. 1 3 1 7

実測値：572.1290

### ＜参考例 20＞



参考例 16 と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルチオ)-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-e][1, 4]ジアゼピン(参考例 14 の化合物; 2.50 g) から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-e][1, 4]ジアゼピンが得られた(410 mg、15%)。

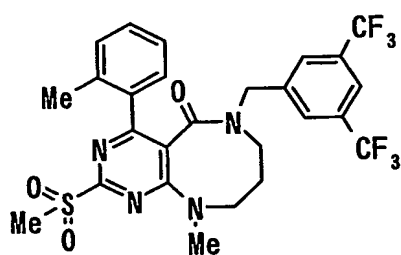
MS (EI)  $m/z$ : 558 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{24}H_{20}F_6N_4O_3S$  として

10 計算値: 558.1160

実測値: 558.1156

# <参考例 21>



15 参考例 16 と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10-メチル-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン(参考例 15 の化合物; 1.37 g) から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサ  
20 ヒドロ-10-メチル-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシンが得られた(1.24 g、86%)。



MS (EI)  $m/z$  : 586 ( $M^+$ )

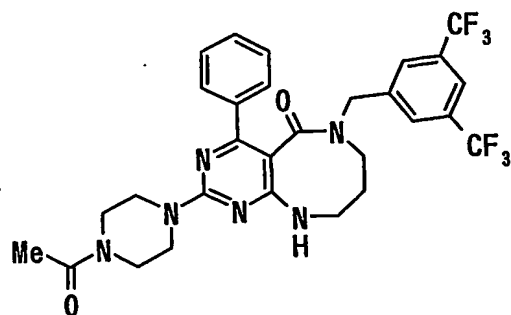
HRMS (EI) :  $C_{26}H_{24}F_6N_4O_3S$ として

計算値 : 586.1473

実測値 : 586.1436

5

<実施例1>



- 6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,  
10-ヘキサヒドロ-2-(メチルスルホニル)-5-オキソ-4-フェニルピ  
10 リミド[4,5-b][1,5]ジアゾシン(参考例16の化合物; 83.8mg)  
に、1-アセチルピペラジン(23.1mg)、ジイソプロピルエチルアミ  
ン(0.1mL)及び1,4-ジオキサン(1mL)を加えて5時間加熱還流し  
た。反応液を酢酸エチルで希釈して、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸  
ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ  
15 トグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製すると、2-(4  
-アセチルピペラジン-1-イル)-6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)  
ベンジル]-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5-オキソ-4-フェ  
ニルピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシンが得られた(63.0mg、  
69%)。

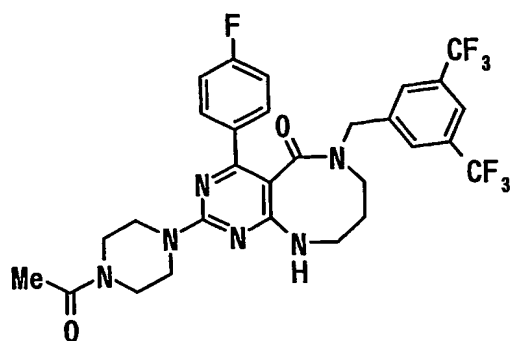
20 MS (EI)  $m/z$  : 606 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_{29}H_{28}F_6N_6O_2$ として

計算値：606.2178

実測値：606.2158

### <実施例2>



5

実施例1と同様の方法により、6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシン(参考例17の化合物; 86.5mg)及び1-アセチルピペラジン(23.1mg)から、2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシンが得られた(76.4mg、82%)。

10

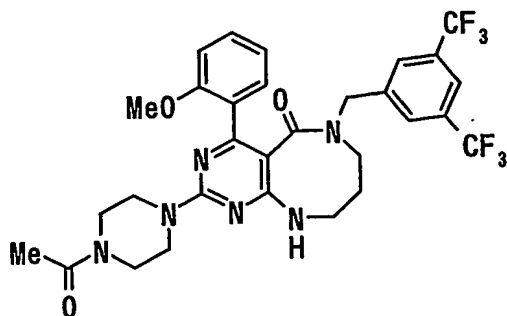
MS (EI)  $m/z$ : 624 ( $M^+$ )

15 HRMS (EI):  $C_{29}H_{27}F_7N_6O_2$ として

計算値：624.2084

実測値：624.2070

### <実施例3>



実施例 1 と同様の方法により、6-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド〔4, 5-b〕〔1, 5〕ジアゾシン(参考例 18 の化合物; 88. 3 mg) 及び 1-アセチルピペラジン(23. 1 mg) から、2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-5-オキソピリミド〔4, 5-b〕〔1, 5〕ジアゾシンが得られた(77. 3 mg, 81%)。

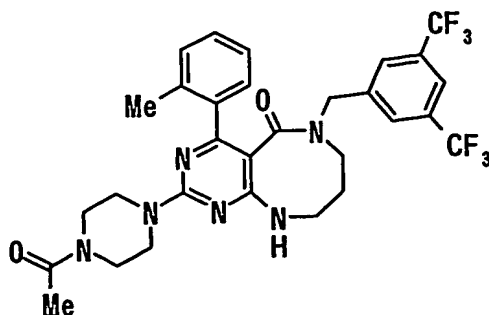
10 MS (EI)  $m/z$ : 636 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{30}H_{30}F_6N_6O_3$  として

計算値: 636. 2284

実測値: 636. 2323

#### 15 <実施例 4>



実施例 1 と同様の方法により、6-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベ

ンジル] - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン(参考例19の化合物; 85.9mg)及び1-アセチルピペラジン(23.1mg)から、2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシンが得られた(70.0mg, 75%)。

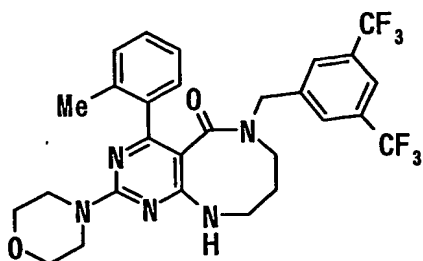
MS (EI)  $m/z$ : 620 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{30}H_{30}F_6N_6O_2$ として

10 計算値: 620.2334

実測値: 620.2319

#### <実施例5>



15 実施例1と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン(参考例19の化合物; 85.9mg)及びモルホリン(15.7mg)から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシンが得られた(87.8mg, 100%)。

MS (EI)  $m/z$  : 579 ( $M^+$ )

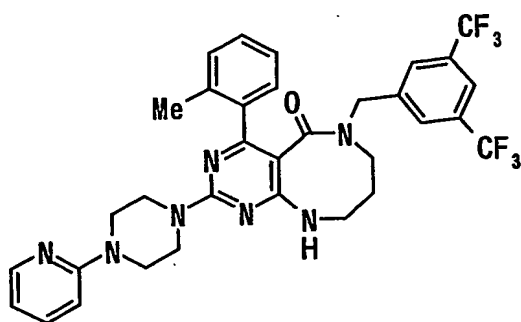
HRMS (EI) :  $C_{28}H_{27}F_6N_5O_2$ として

計算値 : 579.2069

実測値 : 579.2051

5

<実施例6>



実施例1と同様の方法により、6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシン(参考例19の化合物; 85.9mg)及び1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン(29.4mg)から、6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシンが得られた(95.7mg、97%)。

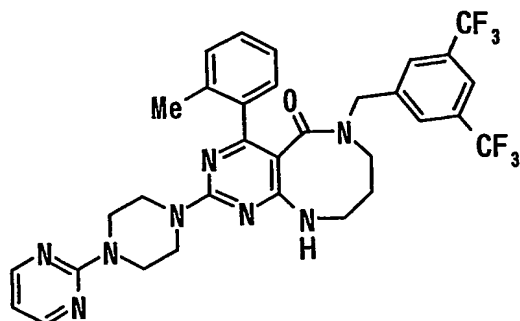
MS (EI)  $m/z$  : 655 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_{33}H_{31}F_6N_7O$ として

計算値 : 655.2494

20 実測値 : 655.2512

## &lt;実施例 7&gt;



実施例 1 と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ペンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b]-[1, 5]ジアゾシン(参考例 19 の化合物; 85.9 mg) 及び 1-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン(30.0 mg) から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ペンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ピリミド[4, 5-b]-[1, 5]ジアゾシンが得られた(48.1 mg、49%)。

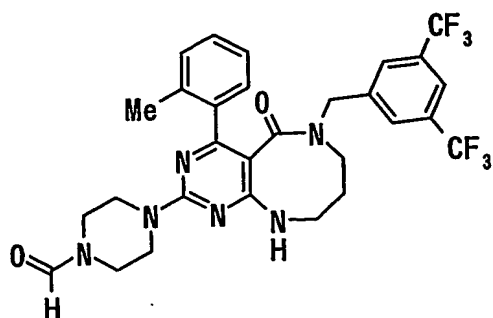
MS (EI)  $m/z$ : 656 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{32}H_{30}F_6N_8O$  として

計算値: 656.2447

15 実測値: 656.2435

## &lt;実施例 8&gt;



- 実施例 1 と同様の方法により、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフェニル) -2- (メチルスルホニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 19 の化合物; 85.9 mg) 及び 1-ホルミルピペラジン (20.6 mg) から、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2- (4-ホルミルピペラジン-1-イル) -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフェニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (5.6 mg, 6%)。

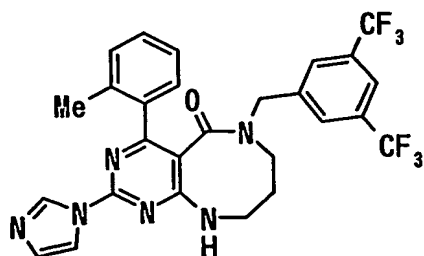
10 MS (EI)  $m/z$ : 606 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{29}H_{28}F_6N_6O_2$  として

計算値: 606.2178

実測値: 606.2214

# 15 <実施例 9>



実施例 1 と同様の方法により、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフェニル)

ル) - 2 - (メチルスルホニル) - 5 - オキソピリミド [4, 5 - b] [1, 5]  
 ジアゾシン (参考例 19 の化合物 ; 85.9 mg) 及びイミダゾールナトリウム  
 塩 (16.2 mg) から、6 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル]  
 - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 2 - (イミダゾール - 1 - イル)  
 5 - 4 - (2 - メチルフェニル) - 5 - オキソピリミド [4, 5 - b] [1, 5]  
 ジアゾシンが得られた (61.0 mg, 73%)。

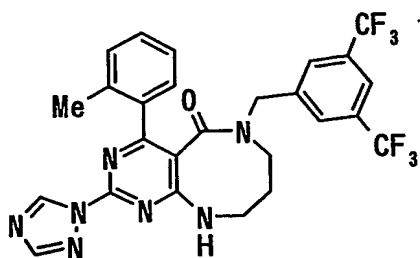
MS (EI)  $m/z$  : 560 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_{27}H_{22}F_6N_6O$  として

計算値 : 560.1759

10 実測値 : 560.1727

### <実施例 10>



実施例 1 と同様の方法により、6 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベ  
 15 ンジル] - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 4 - (2 - メチルフェニ  
 ル) - 2 - (メチルスルホニル) - 5 - オキソピリミド [4, 5 - b] [1, 5]  
 ジアゾシン (参考例 19 の化合物 ; 85.9 mg) 及び 1, 2, 4 - テトラゾー  
 ルナトリウム塩 (16.4 mg) から、6 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチ  
 ル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 4 - (2 - メチル  
 20 フェニル) - 5 - オキソ - 2 - (1, 2, 4 - テトラゾール - 1 - イル) ピリミ  
 ド [4, 5 - b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (81.1 mg, 96%)。

MS (EI)  $m/z$  : 561 ( $M^+$ )

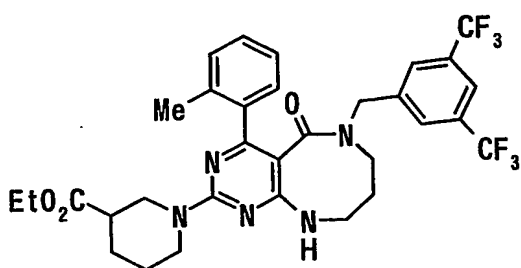


HRMS (EI) :  $C_{26}H_{21}F_6N_7O$ として

計算値 : 561.1712

実測値 : 561.1702

5 <実施例 11>



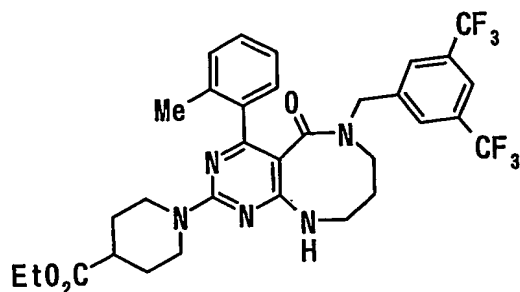
実施例 1 と同様の方法により、6-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル) - 2-(メチルスルホニル) - 5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 19 の化合物 ; 85.9 mg) 及び 3-(エトキシカルボニル) ピペリジン (28.3 mg) から、6-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-[3-(エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イル] - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル) - 5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (76.0 mg、78%)。

MS (EI)  $m/z$  : 649 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_{32}H_{33}F_6N_5O_3$ として

計算値 : 649.2488

実測値 : 649.2511



- 実施例 1 と同様の方法により、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフエニル) -2- (メチルスルホニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 19 の化合物 ; 85.9 mg) 及び 4- (エトキシカルボニル) ピペリジン (28.3 mg) から、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2- [4- (エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフエニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (97.0 mg、100%)。

MS (EI)  $m/z$  : 649 ( $M^+$ )

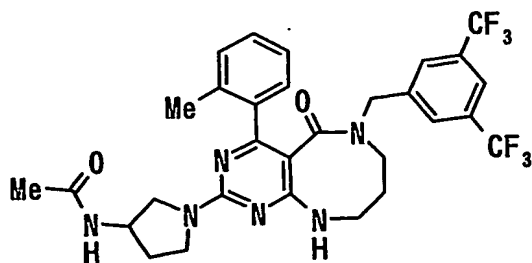
HRMS (EI) :  $C_{32}H_{33}F_6N_5O_3$  として

計算値 : 649.2488

実測値 : 649.2465

15

### <実施例 13>



実施例 1 と同様の方法により、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフェニル) -2- (メチルスルホニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 19 の化合物; 85.9 mg) 及び 3- (アセチルアミノ) ピロリジン (23.1 mg) から、2- [3- (アセチルアミノ) ピロリジン-1-イル] -6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフェニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (92.6 mg, 99%)。

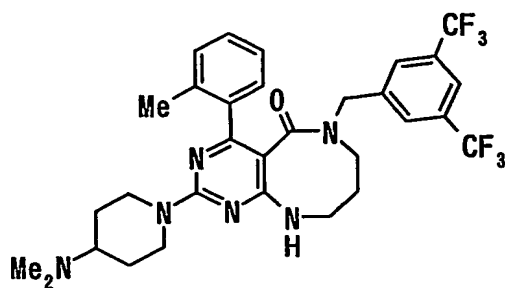
MS (EI)  $m/z$ : 620 ( $M^+$ )

10 HRMS (EI):  $C_{30}H_{30}F_6N_6O_2$  として

計算値: 620.2334

実測値: 620.2325

#### <実施例 14>



15

実施例 1 と同様の方法により、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフェニル) -2- (メチルスルホニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 19 の化合物; 85.9 mg) 及び 4- (ジメチルアミノ) ピペリジン (23.1 mg) から、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -5, 6,

20

7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシンが得られた(80.5mg、86%)。

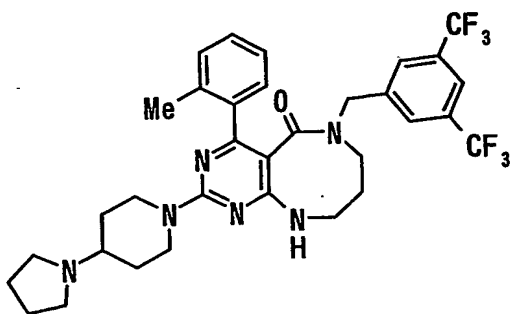
MS (EI)  $m/z$ : 620 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{31}H_{34}F_6N_6O$ として

5 計算値: 620.2698

実測値: 620.2662

### <実施例15>



10 実施例1と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン(参考例19の化合物; 85.9mg)及び4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(27.8mg)から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシンが得られた(89.5mg、92%)。

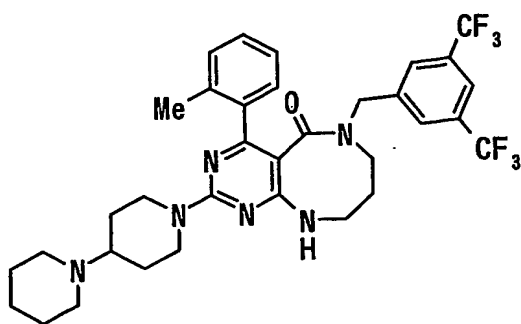
MS (EI)  $m/z$ : 646 ( $M^+$ )

20 HRMS (EI):  $C_{33}H_{36}F_6N_6O$ として

計算値: 646.2855

実測値：646.2825

<実施例16>



- 5 実施例1と同様の方法により、6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシン(参考例19の化合物;85.9mg)及び4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン(30.3mg)から、6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシンが得られた(85.3mg、86%)。

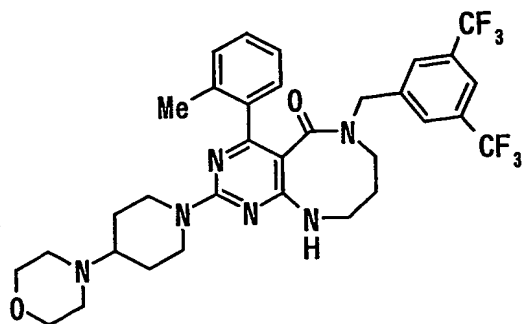
MS(EI)  $m/z$ : 660 ( $M^+$ )

- 15 HRMS(EI):  $C_{34}H_{38}F_6N_6O$ として

計算値: 660.3011

実測値: 660.3026

<実施例17>



実施例 1 と同様の方法により、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフェニル) -2- (メチルスルホニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 19 の化合物; 85.9 mg) 及び 4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン (30.7 mg) から、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフェニル) -2- [4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (86.5 mg、87%)。

MS (EI)  $m/z$ : 662 ( $M^+$ )

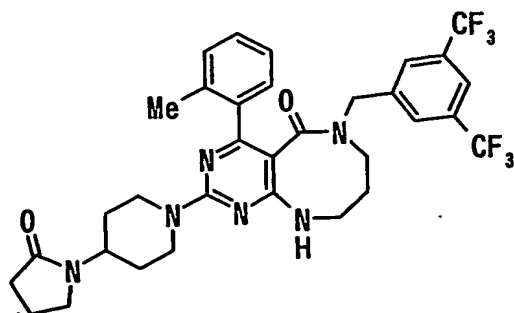
HRMS (EI):  $C_{33}H_{36}F_6N_6O_2$  として

計算値: 662.2804

実測値: 662.2798

15

### <実施例 18>



実施例 1 と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン(参考例 19 の化合物; 85.9 mg) 及び 4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン(30.3 mg) から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシンが得られた(96.0 mg、97%)。

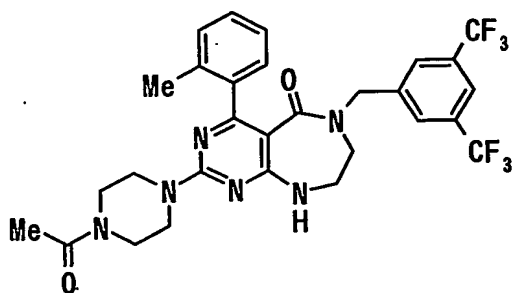
10 MS (EI)  $m/z$ : 660 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{33}H_{34}F_6N_6O_2$  として

計算値: 660.2647

実測値: 660.2648

# 15 <実施例 19>



実施例 1 と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(メチルスルホニル)-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-e][1, 4]ジアゼピン(参考例 20 の化合物; 83.8 mg) 及び 1-アセチルピペラジン(23.1 mg) から、2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-[3,

5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(2-メチルフェニル)-5-  
-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-e][1,  
4]ジアゼピンが得られた(43.8mg、46%)。

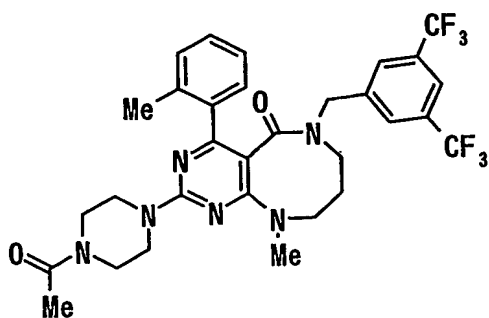
MS(EI)  $m/z$ : 606 ( $M^+$ )

5 HRMS(EI):  $C_{29}H_{28}F_6N_6O_2$ として

計算値: 606.2178

実測値: 606.2166

### <実施例20>

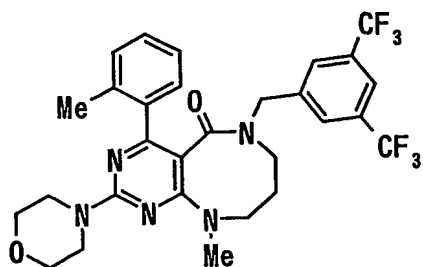


実施例1と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10-メチル-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン(参考例21の化合物; 88.0mg)及び1-アセチルピペラジン(23.1mg)から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10-メチル-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシンが得られた(78.6mg、83%)。

20 MS(EI)  $m/z$ : 634 ( $M^+$ )



## &lt;実施例 2 1&gt;



実施例 1 と同様の方法により、6-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10-メチル-4-(2-  
5-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド〔4, 5-  
b〕〔1, 5〕ジアゾシン(参考例 2 1 の化合物; 88. 0 mg) 及びモルホ  
リン(15. 7 mg) から、6-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジ  
ル〕-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10-メチル-4-(2-メ  
チルフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-5-オキソピリミド〔4, 5  
10-b〕〔1, 5〕ジアゾシンが得られた(81. 8 mg、92%)。

MS (EI)  $m/z$ : 593 ( $M^+$ )

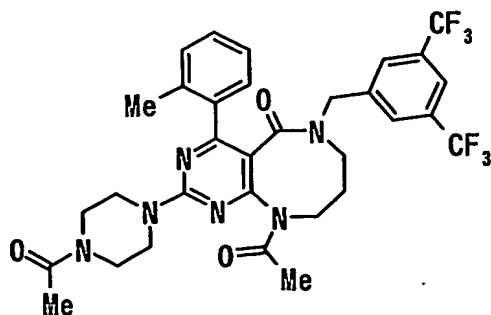
HRMS (EI):  $C_{29}H_{29}F_6N_5O_2$  として

計算値: 593. 2225

実測値: 593. 2189

15

## &lt;実施例 2 2&gt;



6-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-5, 6, 7, 8, 9,

10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシン(参考例19の化合物; 85.9mg)に、1-アセチルピペラジン(23.1mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.1mL)及び1,4-ジオキサン(1mL)を加えて5  
 5 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣に、無水酢酸(0.5mL)及びピリジン(0.1mL)を加えて100℃で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製すると、10-アセチル-2-(4-  
 10 アセチルピペラジン-1-イル)-6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシンが得られた(90.2mg、91%)。

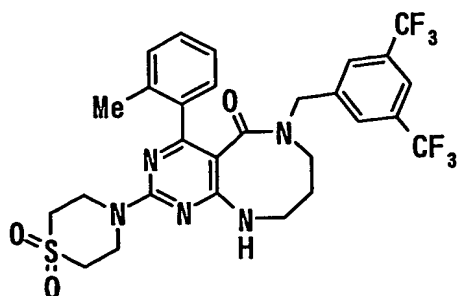
MS (EI)  $m/z$ : 662 ( $M^+$ )

15 HRMS (EI):  $C_{32}H_{32}F_6N_6O_3$ として

計算値: 662.2440

実測値: 662.2435

### <実施例23>



20

6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,

10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシン(参考例19の化合物; 85.9mg)に、チオモルホリン(18.6mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.1mL)及び1,4-ジオキサン(1mL)を加えて5時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン(1mL)及び3-クロロ過安息香酸(77.7mg)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製すると、6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシンが得られた(55.4mg, 59%)。

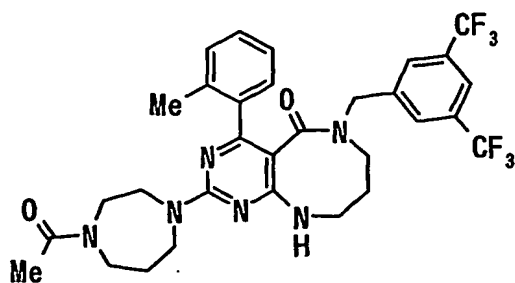
MS (EI)  $m/z$ : 627 ( $M^+$ )

15 HRMS (EI):  $C_{28}H_{27}F_6N_5O_3S$ として

計算値: 627.1739

実測値: 627.1745

#### <実施例24>



20

6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,

- 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシン(参考例19の化合物; 85.9 mg)に、1-(t-ブトキシカルボニル)ホモピペラジン(36.1 mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.1 mL)及び1,4-ジオキサン
- 5 (1 mL)を加えて5時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣に氷冷しながら3 mol/L塩化水素-酢酸エチル(1 mL)を加えて30分攪拌した後、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をテトラヒドロフラン(1 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.1 mL)及び無水酢酸(0.05 mL)
- 10 を氷冷下に加えた後、室温で30分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製すると、2-(4-アセチルホモピペラジン-1-イル)-6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒド
- 15 ロ-4-(2-メチルフェニル)-5-オキソピリミド[4,5-b][1,5]ジアゾシンが得られた(70.7 mg, 74%)。

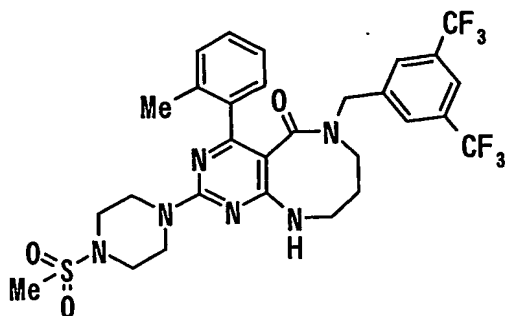
MS (EI)  $m/z$ : 634 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{31}H_{32}F_6N_6O_2$ として

計算値: 634.2491

20 実測値: 634.2483

<実施例25>



- 実施例 24 と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5] ジアゾシン (参考例 19 の化合物; 85.9 mg)、1-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペラジン (33.5 mg) 及びメチルスルホニルクロリド (0.04 mL) から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5] ジアゾシン が得られた (74.1 mg, 75%)。

MS (EI)  $m/z$ : 656 ( $M^+$ )

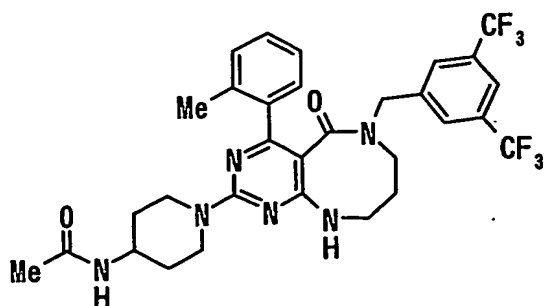
HRMS (EI):  $C_{29}H_{30}F_6N_6O_3S$  として

計算値: 656.2004

実測値: 656.1992

15

### <実施例 26>



実施例 24 と同様の方法により、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ペンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフェニル) -2- (メチルスルホニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 19 の化合物; 85.9 mg)、4- (t-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン (36.1 mg) 及び無水酢酸 (0.05 mL) から、2- [4- (アセチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ペンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフェニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシンが得られた (71.2 mg, 75%)。

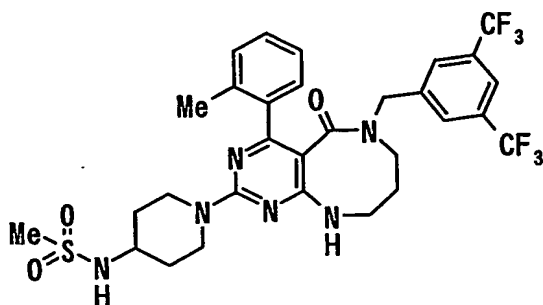
10 MS (EI)  $m/z$ : 634 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{31}H_{32}F_6N_6O_2$  として

計算値: 634.2491

実測値: 634.2483

# 15 <実施例 27>



実施例 24 と同様の方法により、6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ペンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4- (2-メチルフェニル) -2- (メチルスルホニル) -5-オキソピリミド [4, 5-b] [1, 5] ジアゾシン (参考例 19 の化合物; 85.9 mg)、4- (t-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン (36.1 mg) 及びメタン sulホニルクロリド (0.

0.4 mL) から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-2-[4-(メチルスルホニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシンが得られた(45.2 mg, 45%)。

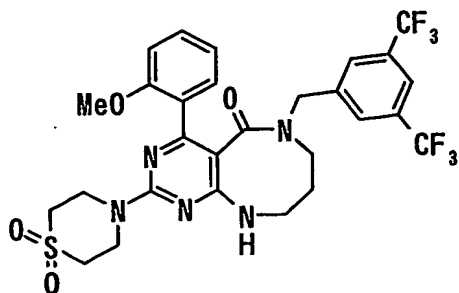
5 MS (EI)  $m/z$ : 670 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{30}H_{32}F_6N_6O_3S$ として

計算値: 670.2161

実測値: 670.2151

## 10 <実施例28>



実施例23と同様の方法により、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-2-(メチルスルホニル)-4-(2-メトキシフェニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシン(参考例12の化合物; 118 mg)及びチオモルホリン(100 mg)から、6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-5-オキソピリミド[4, 5-b][1, 5]ジアゾシンが得られた(76.9 mg, 59%)。

20 MS (EI)  $m/z$ : 643 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{28}H_{27}F_6N_5O_4S$ として

計算値：643.1688

実測値：643.1702

次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を試験例によって示す。

## 5 <試験例>

### (1) NK1受容体拮抗試験

S. Dionらの方法（「ライフサイエンス(Life Sciences)」41巻、269頁（1987年））を一部改変して用いた。

10 モルモットを打撲後、頸動脈より脱血し回腸を摘出した。摘出した回腸は、マグヌス管内に1gの負荷をかけて懸垂した。標本の反応は等張性に記録した。栄養液は、Tyrode液を用い、O<sub>2</sub>95%、CO<sub>2</sub>5%の混合ガスを通気、液温は32℃とした。実験は、モルモット回腸をマグヌス管内に懸垂後、20分間平衡化した後開始した。被検化合物非存在下のサブスタンスPの濃度反応曲線をコントロールとした。被検化合物のNK1受容体拮抗作用は、少なくとも3濃度の被  
15 検化合物を10分間前処置し、その後累積的に適用したサブスタンスPの濃度反応曲線より求めた。K<sub>b</sub>値は、Schildの方法（「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Brit. J. Pharmacol.)」14巻、48頁（1959年））により求め、その結果を表1に記した。

20 Tyrode液の組成は以下の通りとした。NaCl; 136.9, KCl; 2.7, CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O; 2.5, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O; 1.0, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O; 0.4, NaHCO<sub>3</sub>; 11.9, glucose; 11.1 (mmol/L)



表 1

| 被検化合物        | Kb (nmol/L) |
|--------------|-------------|
| 実施例 4 記載化合物  | 0.148       |
| 実施例 20 記載化合物 | 0.324       |
| 実施例 21 記載化合物 | 0.420       |
| 実施例 22 記載化合物 | 0.0794      |
| 実施例 28 記載化合物 | 0.169       |
| TAK-637*     | 0.269       |

\*特開平 9-263585 号公報の実施例 18 に記載の化合物

表 1 より、本発明化合物 (1) 又はその塩が、優れた NK1 受容体拮抗作用を示すことが分かる。

5

#### (2) モルモットシストメトリー試験

J. S. Petersonらの方法(「ジャーナル・オブ・ファーマコロジカル・メソッズ(J. Pharmacol. Methods)」21巻、231頁(1989年))を一部改変して用いた。

- 10 モルモットをハロタン麻酔下、第10胸髄を切断した。その後、両側輸尿管を結紮し腎臓側を切断した。膀胱丁部にポリエチレンカテーテルを挿入し、生理食塩液注入路及び膀胱内圧測定路とした。モルモットをポールマニケージに拘束し2時間以上放置した。その後、膀胱カテーテルより室温の生理食塩液を6 mL/h
- 15 後、被検化合物を頸静脈より静脈内投与した。有効膀胱容量は排尿から排尿までの間に注入した生理食塩液の容量とし、被検化合物の効果は被検化合物投与前30分の膀胱容量平均値と投与後30分毎の膀胱容量平均値より増加率を求め、その結果を表2に記した。

表 2

| 被検化合物       | 投与量(i. v.)<br>mg/kg | 膀胱容量増加率<br>(%) |
|-------------|---------------------|----------------|
| 実施例 4 記載化合物 | 0.3                 | 43.0           |
| TAK-637*    | 0.3                 | 12.0           |
|             | 1                   | 23.8           |
|             | 3                   | 20.5           |

\*特開平 9-263585 号公報の実施例 18 に記載の化合物

表 2 より、本発明化合物 (1) 又はその塩が、効力および最大効果において TAK-637 よりも優れた有効膀胱容量増加作用を示すことが分かる。

## 5 産業上の利用分野

本発明は新規な縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩に、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有することを見出したものである。

中でも特に本発明化合物は優れた NK1 受容体拮抗作用を有するものであることが明らかとなった。更に、本発明化合物は、上記の試験例によつて従来化合物より

10 り優れた有用性があることが確認された。

すなわち脊髄切断モルモットを用いたシストメトリーによる有効膀胱容量増加作用の測定によつて、タキキニン介在性疾患の一つである排尿障害に対する効果を確認したところ、公知の化合物 TAK-637 と比較して、本発明化合物はより優れた薬理的効果を示ものであることが確認された。すなわち、本発明化合物

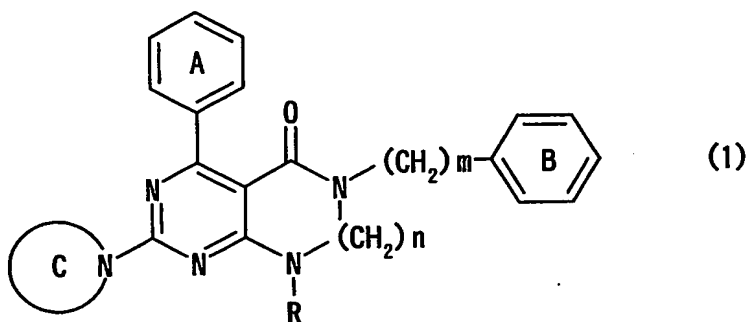
15 はより少ない投与量で、従来の化合物 TAK-637 と同程度の薬理効果を示し、また同一投与量で比較すると従来の化合物 TAK-637 より優れた薬理効果を示し、且つ最大効果において TAK-637 より優れている。

さらにまた、本発明化合物及びその塩は、毒性も低く安全である。従つて、本発明化合物及びその塩は、タキキニン受容体拮抗剤及び排尿障害治療剤等として

20 高い有用性を有するものである。

## 請求の範囲

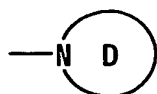
## 1. 下記一般式(1)



- 5 (式中、A環及びB環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、或いは $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し；

- C環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個の  
10 ヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環を示し；

- さらに、C環は置換基( $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式



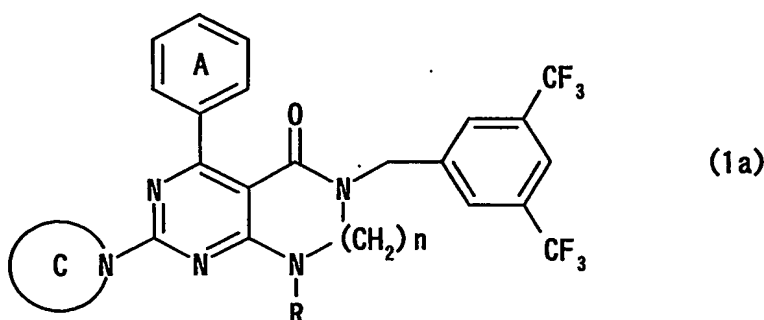
- (式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～  
20 3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換

されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)の中から選ばれた置換基)を有していてもよく;

Rは水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示し;

- 5 mは1又は2を示し; nは2又は3を示す。)で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

## 2. 下記一般式(1a)



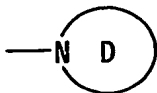
- 10 (式中、A環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、或いは $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し;

C環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個の

- 15 ヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環を示し;

さらに、C環は置換基( $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ

基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式

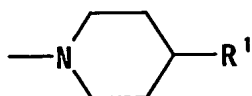


(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換  
5 されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)の  
中から選ばれた置換基)を有していてもよく;

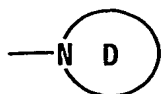
Rは水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示し;

nは2又は3を示す。)で表される請求項1記載の縮合二環式ピリミジン誘導体  
10 又はその塩。

3. 前記一般式(1a)において、C環が、式



(式中、 $R^1$ は、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモ  
15 イル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、アミノ基、  
モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル  
アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスル  
ホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式

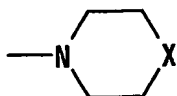


20

(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換

されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。))  
で表される請求項2記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

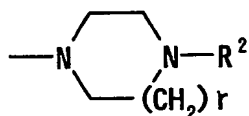
4. 前記一般式(1a)において、C環が、式



5

(式中、Xは、 $\text{---O---}$ 又は $\text{---S(O)}_q\text{---}$ を示し；qは0、1又は2を示す。) で表される基を示す請求項2記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

5. 前記一般式(1a)において、C環が、式



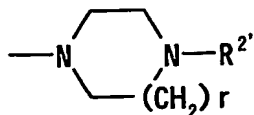
10

(式中、 $\text{R}^2$ は、水素原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ のアルキル基、ホルミル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ のアルキルカルボニル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ のアルキルカルバモイル基又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ のアルキルスルホニル基を示し；rは1又は2を示す。) で表される基を示す請求項2

15 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

6.

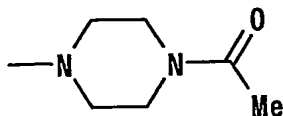
前記一般式(1a)において、C環が、式



20

(式中、 $\text{R}^{2'}$ は、アセチル基又はメチルスルホニル基を示し；rは1又は2を示す。) で表される請求項2記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

7. 前記一般式 (1 a) において、C環が、式



である請求項 2 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

5 8. 前記一般式 (1 a) において、n が 3 である請求項 7 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

9. 前記一般式 (1 a) において、R が水素原子であり、n が 3 である請求項 7 記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

10

10. 請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤。

11. 請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体  
15 又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする NK 1 受容体拮抗剤。

12. 請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体  
又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤。

20

13. 請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体  
又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤。

14. 請求項1ないし9のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするX線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤。

5

15. 請求項1ないし9のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/JP03/03488

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P1/02,  
1/04, 1/08, 11/06, 11/14, 13/00, 19/02, 25/00, 25/04,  
25/06, 29/00, 37/08, 39/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/541, 31/551

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A         | JP 9-263587 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),<br>07 October, 1997 (07.10.97),<br>Full text<br>& US 5770590 A          | 1-15                  |
| P, A      | JP 2002-348289 A (Takeda Chemical Industries,<br>Ltd.),<br>04 December, 2002 (04.12.02),<br>Full text<br>& WO 02/074771 A | 1-15                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 May, 2003 (01.05.03)

Date of mailing of the international search report  
20 May, 2003 (20.05.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P1/02, 1/04, 1/08, 11/06, 11/14, 13/00, 19/02, 25/00, 25/04, 25/06, 29/00, 37/08, 39/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, 31/541, 31/551

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                 | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A               | JP 9-263587 A (武田薬品工業株式会社) 1997. 10. 07, 文献全体 & US 5770590 A      | 1-15             |
| PA              | JP 2002-348289 A (武田薬品工業株式会社) 2002. 12. 04, 文献全体 & WO 02/074771 A | 1-15             |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 05. 03

国際調査報告の発送日

20.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
内藤 伸一

4 P 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492